

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23272>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- <sup>27</sup> Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PMCL, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-97.
- <sup>28</sup> Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:321-4.
- <sup>29</sup> Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, et al. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 1992;76:772-81.
- <sup>30</sup> Levin VA, Prados MD. Treatment of recurrent gliomas and metastatic brain tumors with a polydrug protocol designed to combat nitrosourea resistance. *J Clin Oncol* 1992;10:766-71.
- <sup>31</sup> Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, Milojevic L, Djuric L, et al. Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1992;10:1074-7.
- <sup>32</sup> Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V, Gerard B, Sarkany M, et al. Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994;12:414-20.
- <sup>33</sup> Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, Rabbitt JE, et al. A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol* 1994;19:69-74.
- <sup>34</sup> Rodriguez LA, Prados M, Silver P, Levin VA. Reevaluation of procarbazine for the treatment of recurrent malignant central nervous system tumors. *Cancer* 1989;64:2420-3.
- <sup>35</sup> Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M, Berger MS. Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* 1994;35:378-88.
- <sup>36</sup> Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994;12:2013-21.
- <sup>37</sup> Soffietti R, Chiò A, Mocellini C, Rudà R, Vigliani M, Schiffer D. Response of oligodendrogial tumors to PCV chemotherapy [abstract]. *Neurology* 1994;44 (Suppl 2):A309.
- <sup>38</sup> Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, Dameshek HL. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1989;63:939-47.
- <sup>39</sup> Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.
- <sup>40</sup> Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-95.
- <sup>41</sup> DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:635-43.
- <sup>42</sup> Boiardi A, Silvani A, Valentini S, Salmaggi A, Allegranza A, Broggi G. Chemotherapy as first treatment for primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system preliminary data. *J Neurol* 1993;241:96-100.

Aanvaard op 2 augustus 1995

## *Twee veiligheidsmaten voor diagnostisch ultrageluid: de mechanische en de thermische index*

F.J.A.BEEK, J.M.THIJSSEN, K.SANDSTROM EN W.P.TH.M.MALI

Echografie wordt door vertegenwoordigers van vele specialismen toegepast als beeldvormende diagnostische methode. Radiodiagnosten, obstetricki, cardiologen, oogartsen, kinderartsen en urologen maken er op grote schaal gebruik van. Ook specialisten van andere disciplines voeren soms echografisch onderzoek uit. Een belangrijke reden voor deze brede diagnostische toepassing is de veronderstelde veiligheid voor patiënt en onderzoeker.

Inderdaad is tot op heden bij mensen geen biologische schade van diagnostisch ultrageluid aangetoond.<sup>1,3</sup> Moderne echografieapparatuur kan evenwel hogere geluidsintensiteiten opwekken dan oudere apparatuur, waardoor de echografist bedacht moet blijven op mogelijke biologische schade.<sup>4</sup> Dit is niet eenvoudig, aangezien de verstrekte gegevens over het gebruikte vermogen of de uitgezonden geluidsintensiteit per fabrikant

verschillen en geen verband hoeven te hebben met mogelijke biologische schade.

In de Verenigde Staten moet echografieapparatuur wat de maximaal uitgezonden geluidsintensiteit betreft, voldoen aan voorschriften van de Food and Drug Administration (FDA) (tabel). Deze voorschriften zijn opgesteld om te voorkomen dat patiënt of echografist blootgesteld wordt aan geluidsintensiteiten die biologische schade zouden kunnen veroorzaken. Eén van die voorschriften is onlangs met succes aangevochten door een fabrikant van echografieapparatuur.<sup>5,6</sup> De betreffende variabele zou minder geschikt zijn om mogelijke biologische schade te voorspellen dan een nieuw ontwikkelde graadmeter, de mechanische index.

Sinds lange tijd hanteert de FDA als voorschrift dat nieuwe echografieapparatuur geen hogere geluidsintensiteit mag leveren dan apparatuur die voor 1976 op de markt was. Deze voorschriften zijn derhalve niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, maar op de toentertijd gangbare praktijk. Het American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) heeft samen met de Northamerican Electrotechnical Manufacturers Association voorstellen gedaan voor nieuwe graadmeters, de mechanische index en de thermische index, die volgens een standaard voor output-specificatie (zogenaamde

Academisch Ziekenhuis, afd. Radiodiagnostiek, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

Dr.F.J.A.Beek en prof.dr.W.P.Th.M.Mali, radiodiagnosten.

Academisch Ziekenhuis, afd. Oogheelkunde, Nijmegen.

Dr.ir.J.M.Thijssen, klinisch fysicus.

Advanced Technnology Laboratories, Bothell, Washington, USA.

Ing.K.Sandstrom, natuurkundig ingenieur.

Correspondentie-adres: dr.F.J.A.Beek.



Voorschriften van de Amerikaanse Food and Drug Administration voor maximale geluidsintensiteit van echografieapparatuur\*

onderzoek van	$I_{spia}$ (in mW/cm <sup>2</sup> )	$I_{sppa}$ (in W/cm <sup>2</sup> )
perifere vaten	720	190
hart	430	190
foetus; organen (andere dan hart en oog)	94	190
oog	17	28

\*Oorspronkelijke richtlijnen uit 1976 voor de intensiteitsparameters  $I_{spia}$  (spatiële piek, tijdgemiddelde intensiteit) en  $I_{sppa}$  (spatiële piek, puls-gemiddelde intensiteit), verzwakt ten opzichte van metingen in water voor schattingen in weefsels met een verzwakkingscoëfficiënt van 0,3 dB per MHz en per cm.

‘output display standard’) tijdens gebruik door het apparaat in beeld gebracht moeten worden.<sup>7</sup> Alvorens hier nader op in te gaan besteden wij aandacht aan mogelijke biologische schade door ultrageluid.

**BIOLOGISCHE SCHADE DOOR ULTRAGELUID**  
Biologische schade van diagnostische echografie is bij mensen tot op heden niet aangetoond. Er zijn weliswaar publicaties die een verband leggen tussen obstetrische echografie en postnataal geconstateerde afwijkingen zoals laag geboortegewicht of linkshandigheid en leestoornissen, maar deze bevindingen zijn niet door andere onafhankelijke onderzoeken bevestigd.<sup>8</sup> Er zijn ook geen aanwijzingen voor mutagene effecten bij de mens.<sup>9 10</sup> Wel is biologische schade aangetoond bij allerlei planten en dieren. Vooral soorten met luchtkamers in hun weefsels zijn gevoelig voor schade door ultrageluid. Onlangs is schade aan muizenlongen geconstateerd bij intensiteiten die bij diagnostische echografie optreden.<sup>11</sup> Het is niet mogelijk om een limiet aan te geven waarboven biologische schade bij mensen zal ontstaan. Het AIUM geeft ook geen zekere veilige ondergrens aan, de Europese zusterorganisatie (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) stelt dat diagnostische echografie zonder Doppler-onderzoek veilig is.

Biologische effecten kunnen zowel door mechanische als door thermische mechanismen worden veroorzaakt.

**Mechanisch effect.** Een mechanisch effect treedt op in de vorm van cavitatie. Cavitatie kan ontstaan als zeer kleine gasbelletjes aanwezig zijn in een weefsel. Door de drukgolf worden belletjes samengedrukt en uitgerekt. Het deel van de drukgolf dat leidt tot uitrekken van de gasbelletjes wordt de zuigdruk (‘rarefactional pressure’) genoemd. Bij een hoge amplitude van de drukgolf kan een belletje instabiel worden doordat de diameter ervan meer dan tweemaal zo groot wordt door de zuigdruk. Het belletje kan dan plots imploderen. Hierdoor kan mechanische schade op cellulair niveau ontstaan, waarbij de cellen van elkaar worden losgetrild. Tevens komt bij een implosie een grote hoeveelheid warmte vrij. De warmteontwikkeling kan leiden tot de vorming van radicalen. Het optreden van cavitatie is niet alleen afhankelijk van de zuigdruk, maar ook van de transducerfrequentie.

**Thermisch effect.** Warmteontwikkeling doet zich voor bij ieder echografisch onderzoek. Een aanzienlijk deel van de energie die aan de transducer wordt aangeboden om omgezet te worden in ultrageluid komt vrij als warmte in de transducer. Slechts een klein deel van de aan de patiënt toegediende geluidsenergie wordt teruggekaatst richting transducer om bij te dragen aan de beeldvorming. Het grootste gedeelte wordt in het weefsel geabsorbeerd en omgezet in warmte. De warmte wordt afgevoerd door geleiding naar het omgevende weefsel en door overdracht aan bloed. De verhitting van weefsel kan leiden tot denaturatie van eiwitten. Hierdoor kunnen teratogene effecten ontstaan. Uit tot nu toe bekend onderzoek naar teratogene effecten van diagnostische echografie op allerlei planten en dieren is afgeleid dat deze effecten slechts optreden, wanneer een bereikte temperatuur T (tussen 39°C en 43°C) gedurende een tijd  $t_c$  (in minuten) aanwezig is volgens de formule:<sup>12</sup>

$$t_c = 4^{(43-T)}.$$

Een temperatuur van 41°C moet derhalve 16 min aanwezig zijn tot schade mogelijk wordt, een temperatuur van 42°C 4 min. Het overgangsgebied tussen veilige en onveilige temperaturen is smal. Het AIUM vindt een temperatuursstijging van 2°C aanvaardbaar, rekening houdende met onderzoeken bij patiënten met koorts.

**THERMISCHE EN MECHANISCHE INDEX**  
Het AIUM heeft in 1992 een omschrijving van een standaard voor output-specificatie gegeven met twee indices voor biologische schade: de thermische en de mechanische index.<sup>7</sup>

De thermische index (TI) is ontwikkeld als een indicatie voor mogelijke thermische biologische schade, een index zonder dimensionele eenheid. De TI geeft de relatie weer tussen het vermogen van de geluidsbron ( $W_0$ ), gedeeld door het geschatte vermogen dat nodig is om een weefsel 1°C te verhitten ( $W_{deg}$ ):

$$TI = W_0/W_{deg}$$

Een TI van 2 betekent dat de temperatuur in het weefsel bij het toegepaste vermogen ( $W_0$ ) maximaal 2°C kan stijgen. Een TI van 2 of lager wordt veilig geacht.

Een complicerende factor is dat  $W_{deg}$  afhankelijk is van het soort weefsel dat zich in de geluidsbundel bevindt. Op de overgang tussen weke delen en bot is de geluidsabsorptie en dus de temperatuurstijging vele malen groter dan in weke delen alleen. Bij foetale echografie in het tweede en derde trimester zal het vruchtwater het geluid nauwelijks verzwakken en kan warmteontwikkeling optreden op de overgang naar de ossificerende schedelbeenderen. Dit geldt nog sterker voor de hogere intensiteiten die bij Doppler-echografie optreden. De echografieapparatuur geeft derhalve een aantal verschillende achtervoegsels bij de TI, afhankelijk van het door de onderzoeker gekozen onderzoek. De waarde 2 mag echter voor geen van deze TI's overschreden worden.

De mechanische index (MI) is in 1991 beschreven door



Apfel en Holland als een graadmeter voor cavitatie-effecten, waarin de verzwakte zuigdruk ('derated rarefactional pressure'; met symbool  $P_{r,3}$  om te tonen dat de waarde van  $P_r$  zoals gemeten in water is verzwakt voor schattingen in weefsels met een verzwakkingscoëfficiënt van 0,3 dB per MHz en per cm) en de centrale frequentie van de transducer ( $f_c$ ) zijn opgenomen.<sup>13</sup> Ook MI is een index zonder dimensionele eenheid:

$$MI = P_{r,3}/\sqrt{f_c}.$$

Een toename van de  $P_r$  geeft een hogere MI, een toename van de frequentie een lagere MI. De FDA heeft de MI begrensd op 1,9. Bij luchthoudende weefsels adviseert het AIUM een maximale MI van 0,3, gezien de beschreven effecten op muizenlongen.

#### TOEPASSING

Het is van belang op te merken dat de MI betrekking heeft op de geluidsdruk tijdens een puls en op de transducerfrequentie, en de TI op het gemiddelde vermogen in de tijd. De combinatie van MI en TI geeft daardoor waardevolle informatie.

Bij vele echoapparaten moet bij het begin van het onderzoek een keuze worden gemaakt uit een aantal mogelijke toepassingsgebieden. De keuze van het juiste toepassingsgebied is vanwege de eerder genoemde instelling van  $W_{deg}$  voor het berekenen van de TI van belang. Indien bijvoorbeeld voor foetale echografie de instelling van een perifeer-vasculaire Doppler-toepassing zou worden gekozen, wordt een verkeerde TI geselecteerd en zou ontoelaatbare warmteontwikkeling kunnen optreden.

De indices van de standaard voor output-specificatie hebben een aantal voordelen boven de tot nu toe gebruikte graadmeters:

- Echoapparaten zullen in de toekomst dezelfde graadmeters weergeven, in tegenstelling tot de huidige situatie, waarbij de graadmeters per fabrikant verschillen.
- De indices worden uitgedrukt in een eenvoudig, dimensieloos getal. De waarden zijn gemakkelijk te begrijpen door gebruikers die niet geschoold zijn in de fysica.
- De indices correleren beter met mogelijke biologische schade dan de gebruikelijke graadmeters.
- De bovengrenzen van de oude graadmeters kunnen overschreden worden zonder de bovengrenzen van de nieuwe indices te overschrijden, waardoor fabrikanten van echografieapparatuur minder beperkt worden in de toepassing van nieuwe technieken. Sinds kort staat de FDA toe dat de maximale waarde van een van de huidige graadmeters wordt overschreden, mits de MI niet boven 1,9 uitkomt.<sup>5</sup>
- De indices worden tijdens het onderzoek in beeld gebracht. Door de echografist aangebrachte veranderingen op het bedieningspaneel die invloed hebben op de geluidsintensiteit worden weerspiegeld in veranderingen van de indices. Hierdoor kan de onderzoeker het zogenaamde ALARA-principe (van 'as low as reasonably achievable') toepassen.

De FDA en het AIUM bevelen aan dat echografisten

geschoold worden om verantwoord en optimaal gebruik te kunnen maken van de door de MI en TI geboden informatie. Immers, de echografist krijgt de mogelijkheid om de historische limieten van de FDA in geringe mate te overschrijden en kan aan de hand van de indices schatten of de te verwachten diagnostische winst opweegt tegen mogelijke biologische schade voor de patiënt. Het is evenwel niet zo dat de output van nieuwe apparatuur nu ongecontroleerd is: echografieapparatuur die een TI of MI hoger dan 1 haalt, moet de output-waarden weergeven en is begrensd op een TI van 2 en een MI van 1,9.

De eerste echografieapparaten met zogenaamde 'real-time'-weergave van de TI en MI zijn reeds op de Nederlandse markt. De TI en MI zijn eenvoudige indicatoren die de echografist de gelegenheid geven om tijdens het onderzoek van een patiënt een afweging te maken tussen mogelijke diagnostische winst enerzijds en mogelijke schade anderzijds. Hoewel de echografieapparatuur nog steeds aanzienlijk begrensd is in de maximaal uitgezonden ultrageluidsintensiteit, is de invoering van de TI en MI een eerste stap op weg naar meer verantwoordelijkheid van de echografist voor de ultrageluidsbelasting van de patiënt.

De uitgaven: 'Bioeffects and safety of diagnostic ultrasound',<sup>2</sup> en 'Standard for real-time display of thermal and mechanical acoustic output indices on diagnostic ultrasound equipment',<sup>7</sup> kunnen worden besteld bij: AIUM executive Office; 14750 Sweitzer Lane, Suite 100, Laurel, Maryland 20707-5906, USA.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Ziskin MC, Petitti DB. Epidemiology of human exposure to ultrasound; a critical review. *Ultrasound Med Biol* 1988;14:91-6.
- <sup>2</sup> American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Bioeffects and safety of diagnostic ultrasound. Laurel, Md.: AIUM, 1993.
- <sup>3</sup> European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Clinical safety statement 1994. *Eur J Ultrasound* [ter perse].
- <sup>4</sup> Miller DL. Update on safety of diagnostic ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1991;19:531-40.
- <sup>5</sup> Tenner MS. Letter from the President. *AIUM Reporter* 1994;10:1-3.
- <sup>6</sup> Food and Drug Administration (FDA). Use of mechanical index in place of spatial peak pulse average intensity in determining substantial equivalence. Washington DC: FDA, 1994.
- <sup>7</sup> American Institute of Ultrasound in Medicine/National Electrical Manufacturers Association (AIUM/NEMA). Standard for real-time display of thermal and mechanical acoustic output indices on diagnostic ultrasound equipment. Rockville, Md.: AIUM/NEMA, 1992.
- <sup>8</sup> Salvesen KA, Vatten LJ, Eik-Nes SH, Hugdahl K, Bakketeig LS. Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. *BMJ* 1993;307:159-64.
- <sup>9</sup> Newnham JP, Evans SF, Michael CA, Stanley FJ, Landau LI. Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1993;342:887-91.
- <sup>10</sup> Tutorial paper. Diagnostic ultrasound: genetic aspects. *Eur J Ultrasound* 1994;1:91-2.
- <sup>11</sup> Child SZ, Hartman CL, Schery LA, Carstensen EL. Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:817-25.
- <sup>12</sup> Merritt CRB. Safety issues in diagnostic US. In: Radiological Society of North America (RSNA) Syllabus special course: Ultrasound. Easton, Pa.: RSNA, 1991:73-80.
- <sup>13</sup> Apfel RE, Holland CK. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:179-85.

Aanvaard op 20 juli 1995